

Наследственные и приобретенные тромбофилии в гинекологической и акушерской практике

Баринов Е.А.

wagnerstibbe Ärztliche Partnerschaft, Göttingen, Германия

В последнее время тромбоэмболии в гинекологической и акушерской практике стали актуальной и интенсивно изучаемой проблемой. Важным аспектом в предупреждении акушерской патологии является своевременная и правильная диагностика наследственных тромбофилий с целью проведения антитромботической терапии во время беременности. Методы лабораторной медицины позволяют лечащему врачу достоверно диагностировать врожденные дефекты в различных звеньях системы гемостаза. Это дает возможность в каждом конкретном случае оценить вероятность развития тромбоэмболических осложнений с учетом всех имеющихся факторов риска. В предлагаемой статье на основе анализа современной литературы дается краткое описание наследственных (резистентность к активированному протеину С и фактор V Leiden, полиморфизм-G20210A протромбина, дефицит естественных антикоагулянтов: антитромбина, протеинов С и S) и приобретенных (антифосфолипидный синдром) тромбофилий. Кратко описаны состояния гипергомоцистеинемии и повышенного содержания фактора VIII.

Тромбоэмболия является в настоящее время одной из важнейших медицинских проблем. Ошибки в диагностике представляют собой с одной стороны серьезную опасность для жизни пациента (например, вовремя не диагностированный тромбоз), с другой стороны необоснованная гипердиагностика может вызвать сильнейший эмоциональный стресс у пациента, не говоря уже о неправильно назначенном лечении. Неотъемлемой составляющей диагностического процесса являются методы лабораторной медицины. Например, наследственные тромбофилии возможно диагностировать исключительно с помощью лабораторных исследований.

Проблемы тромбофилии и тромбоэмболии в гинекологической и акушерской практике весьма серьезно волнуют медицинскую и научную общественность [3, 9, 15, 36]. Исключительную важность вопроса обуславливает среди прочего и тот факт, что венозная тромбоэмболия является в экономически развитых странах Европы самой частой причиной смертности женщин во время беременности, примерно от 0,06% до 0,13% от числа беременностей [1, 14, 27, 29].

Для благополучного течения и исхода беременности чрезвычайно важны адекватные кровоснабжение плаценты и циркуляция крови в ней. Если же это по каким-либо причинам отсутствует, то наступают те или иные осложнения, как например, ранние и поздние выкидыши, задержка развития плода вплоть до его внутриутробной смерти. Нормальную беременность можно рассматривать как претромботический статус, так как гемостатическое равновесие даже при физиологически протекающей беременности

сдвинуто в сторону гиперкоагуляции и гипофибринолиза. Физиологический смысл этого лежит в готовности организма к повышенной свертываемости крови в рамках ожидаемой травматизации во время родов. К III триместру нормальной беременности отмечается повышение уровня почти всех плазменных факторов (за исключением факторов XI и XIII), повышение концентрации фибриногена, снижение естественной антикоагулянтной активности (антитромбин, протеин S), снижение фибринолитической активности при увеличении продуктов распада фибрина (фрагментов I и II, D-димеров) и тромбин-антитромбиновых комплексов [11, 12]. Биохимической основой для пониженного фибринолиза во время беременности является повышенный уровень ингибитора фибринолиза PAI 1 (ингибитор активатора плазминогена) в комбинации с высвобождением плацентарного PAI 2. Под влиянием фактора фон Виллебранда почти втрое увеличивается активность тромбоцитов [5]. Все вышесказанное свидетельствует о достаточно высоком гиперкоагуляционном потенциале в организме беременных женщин. В силу этого риск возникновения тромбоэмболии у беременных женщин в 5–6 раз выше, чем у небеременных того же возраста. Способствующим развитию тромбозов фактором является также имеющаяся во время беременности тенденция к стазу крови, которая обусловлена как механической обструкцией беременной маткой венозного оттока, так и снижением тонуса венозной стенки вследствие гормональной перестройки во время беременности [22]. Таким образом, даже физиологически протекающая беременность сопровождается наличием у пациентки всех

патогенетических звеньев тромбоэмболической болезни, известных как триада Вирхова.

Помимо физиологических изменений гемостаза во время беременности особую роль в повышении риска развития тромбозов играют врожденные и приобретенные дефекты в системе гемостаза, которые потенцируют состояние гиперкоагуляции с тенденцией к развитию тромбозов. Целый ряд таких нарушений, которые могут вызвать клиническую симптоматику тромбозов, обуславливает состояние тромбофилии. Под этим термином понимают предрасположенность организма к венозным или артериальным тромбоэмболиям [16, 17]. Различают врожденные и приобретенные тромбофилии. Клиническая диагностика в соответствии с принципами доказательной медицины базируется в настоящее время на оценке клинической вероятности, которая в свою очередь основана на суммарном подсчете анамнестических данных и клинических симптомов, выраженных в баллах. Наиболее известная градация клинической вероятности тромбозов – это шкала Wells [39, 40]. Дополнительные потенцирующие факторы риска развития венозных тромбозов во время беременности – это еще и более старшая возрастная группа, повышенная масса тела, длительная иммобилизация и предшествующие случаи тромбозов [22]. Лабораторная диагностика наследственных тромбофилий основывается на выявлении врожденных дефектов в системе гемостаза, а также на определении других биохимических и иммунологических параметров, влияющих в конечном итоге на состояние свертываемости крови. Спектр лабораторных исследований в рамках дифференциальной диагностики приобретенных тромбофилий определяется в каждом конкретном случае индивидуально.

Резистентность к активированному протеину С (РАРС) и фактор V Leiden (фV-Leiden)

В 1993 году Dahlback с соавторами впервые описали обнаруженный ими дефект в системе протеина С. Они показали, что при наличии фV-Leiden активированный протеин С не в состоянии ингибировать активность фактора V, другими словами – активированный фактор V устойчив к воздействию активированного протеина С [6]. Причина – G1691A, точечная мутация гена, кодирующего полипептид фактора V, которая в конечном итоге приводит к замене аминокислоты аргинина на аминокислоту глутамин в позиции 506 полипептидной цепи фактора V. Данная мутация обозначается по названию местности в Голландии Leiden, где впервые был установлен этот генетический дефект [4].

В отличие от достаточно редких дефектов в системе естественных антикоагулянтов, мутации фV-Leiden – один из самых частых проявлений генетического полиморфизма.

Данная мутация ассоциируется в гетерозиготной форме с 5–10 кратным, в гомозиготной форме 50–100 кратным относительным риском развития тромбозов глубоких вен [18, 35]. Вероятность эпизодов тромбоэмболии у пациентов с фV-Leiden в 2,2 раза выше чем у пациентов, имеющих нормальный фактор V [28, 31]. Приобретенная РАРС, т.е. при отсутствии мутации фV-Leiden, может быть также самостоятельным тромботическим фактором риска [10].

На практике широко распространена двухступенчатая лабораторная диагностика. На начальном этапе проводят скрининговый тест РАРС с применением плазмы крови с недостатком фактора V. При положительном результате проводится генотипирование методом ПЦР (полимеразная цепная реакция). Женщинам с установленной мутацией фV-Leiden и уже имевшим случаи тромбоза, рекомендуется при наступлении беременности продолжительная профилактика низкомолекулярным гепарином [2].

Полимофизм-G20210A протромбина

Значение второй по частоте мутации гена протромбина еще до конца не выяснено. Однако имеются данные, что в комбинации с мутацией фV-Leiden риск возникновения тромбозов многократно возрастает [13]. Мутация гена протромбина G20210A обнаруживается у 2% здоровых людей, у 6% пациентов с впервые развившимся тромбозом глубоких вен и 15–18% пациентов с рецидивирующей тромбэмболией. Важно также отметить, что повторные спонтанные аборт, ранняя преэклампсия и плацентарная недостаточность имеют ассоциативную связь с мутацией гена протромбина [32]. Лабораторный метод определения этой мутации – ПЦР. Можно было бы предположить, что имеется биохимическая взаимосвязь между наличием генетического полиморфизма и концентрацией протромбина в плазме крови, что в свою очередь предполагало бы, что анализ содержания протромбина можно использовать как скрининговый тест, по аналогии с РАРС-тестом. Однако такой связи на самом деле не существует. Поэтому единственный лабораторный метод диагностики полиморфизма-G20210A протромбина – молекулярно-биологическое исследование с использованием ПЦР.

Многочисленными молекулярно-биологическими исследованиями пациентов с врожденной недостаточностью антикоагулянтной активности установлено, что в основе дефицита антитромбина, протеина С и его кофактора протеина S лежит достаточно большое число мутаций различных генов [24, 34, 42]. У пациентов с дефицитом протеина С вероятность возникновения тромбозов в 7,3 раз, при дефиците протеина S – в 8,5 раз и при дефиците антитромбина – в 8,1 раз выше, чем у пациентов не имеющих указанных дефектов [28].

Недостаток антитромбина

Антитромбин (прежнее название: антитромбин III) – один из основных компонентов противосвёртывающей системы, синтезируется главным образом в печени, но некоторое его количество синтезируется также и эндотелием. С антитромбином (АТ) связывают почти 90% всей антитромбиновой активности крови. Он ингибирует все протеазы свёртывания (за исключением фактора VII), плазмин, трипсин, а также С1s компонент комплемента. Ингибиторная активность АТ значительно повышается в присутствии сульфатированных олигосахаридов, одним из представителей которых является гепарин.

Исследование физиологически активного АТ служит диагностике наследственного или приобретенного дефицита АТ. Дефицит антитромбина (ДАТ) ассоциируется с высоким риском тромбоэмболии [38]. Наследственный ДАТ ведет к пониженной активности АТ на фоне сниженной (ДАТ 1 типа) или же нормальной (ДАТ 2 типа) его концентрации. Поскольку ДАТ связан с достаточно высоким риском тромбоэмболии (к 50 годам почти у 2/3 пациентов с ДАТ обязательно регистрируются случаи тромбоэмболии), исследование АТ является необходимым в диагностике наследственных тромбофилий. При этом важно исключить состояния, приводящие к снижению уровня АТ в крови, т.е. вторичный (приобретенный) ДАТ. Он может наступать вследствие сниженного синтеза (заболевания печени), повышенного потребления (диссеминированное внутрисосудистое свертывание, сепсис, акушерская патология, злокачественные заболевания, политравма) или же вследствие потери белка при нефротическом синдроме или асците [25]. Необходимость исследования АТ при вторичных ДАТ определяется в каждом конкретном случае с учетом имеющегося риска возникновения тромбоэмболии. В свою очередь, своевременная проведенная диагностика является исходным пунктом для обоснованной индивидуальной первичной и вторичной профилактики тромбозов. Результаты многих научных исследований подтверждают необходимость проведения профилактического лечения низкомолекулярным гепарином беременных женщин с ДАТ даже без проявлений клинической симптоматики тромбоэмболий [2]. При этом следует помнить, что действие гепарина опосредуется через АТ, поэтому на фоне значительного снижения содержания АТ возможен феномен резистентности к лечению гепарином. В подобных случаях показано также переливание плазмы с АТ с целью поддержания уровня АТ не менее 80%.

Недостаточность в системе протеина С.

Система протеина С состоит из собственно протеина С и его кофактора протеина S.

Протеин С – витамин К-зависимая сериновая протеаза, синтезируется в печени, время полужизни в крови 8–12 часов.

Протеин S выступает как кофактор активированного протеина С в процессе ингибирования активированных факторов V и VIII, его биосинтез так же происходит в присутствии витамина К. Протеин S играет еще и самостоятельную роль: он тормозит напрямую активность факторов V, VIII и X [20]. В плазме крови он находится как в соединении с С4-связывающим белком, так и в свободном состоянии, при этом функционально активной является только свободная фракция.

Лабораторная диагностика недостаточности в системе протеина С проводится путем определения активности и концентрации протеинов С и S с применением функциональных (коагулометрических или хромогенных) и иммунологических методов. Врожденный дефицит в системе протеина С встречается очень редко. Значительно чаще недостаток протеинов С и S регистрируется как вторичный симптом при следующих состояниях: острая тромбоэмболия, лечение антагонистами витамина К или его дефицит, сниженный синтез в печени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) -инфекция. Кроме этого, снижение протеина S отмечается при беременности, приеме контрацептивов, злокачественных новообразованиях, болезни Крона и нефротическом синдроме.

Повышенный уровень фактора VIII.

Ассоциативная связь между повышенным уровнем фактора VIII и тромбоэмболиями подтверждена многими исследованиями [19, 21, 23, 33]. Причины повышенного содержания фактора VIII в плазме крови весьма многообразны. С недавнего времени активно дискутируются причины наследственного характера, однако прямых доказательств наличия дефектов генов, кодирующих фактор VIII или же фактор фон Виллебранда, до настоящего времени не имеется.

В рамках лабораторной диагностики необходимо учитывать давно известный факт: фактор VIII как белок острой фазы повышается при различных воспалительных процессах. Поэтому параллельно с исследованием фактора VIII целесообразно количественное определение С-реактивного белка. В целях корректного анализа уровня фактора VIII рекомендуется проведение контрольных исследований. Только подтвержденный в повторных анализах высокий уровень фактора VIII позволяет говорить в каждом конкретном случае о возможном высоком риске тромбоэмболии.

Гипергомоцистеинемия.

Гомоцистеин – аминокислота, не участвующая в синтезе белка. Он образуется в клетках в результате деметилирования метионина. Эта реакция обратима, и гомоцистеин может в присутствии фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) реметилироваться в метионин. Важными кофакторами обратной реакции являются фолиевая кислота,

витамины В6 и В12. Часто встречаемый полиморфизм в позиции 677 гена, кодирующего МТГФР, ассоциируется с высокой концентрацией гомоцистеина в крови. Имеются данные, что повышенное содержание гомоцистеина в крови влияет на различные звенья свертываемости крови. Например, тормозит активирование протеина С [26], что может быть причиной недостаточного инактивирования активированного фактора V [37]. Однако убедительные доказательства венозной тромбофилии, связанной с повышенным содержанием в крови гомоцистеина, можно сказать почти отсутствуют [7]. Еще меньше серьезных публикаций о взаимосвязи полиморфизма МТНFR-С677Т и венозной тромбоэмболии.

Учитывая значимость гипергомоцистеинемии как фактора риска развития осложнений второй половины беременности, представляется все же целесообразной своевременная диагностика и коррекция этого состояния во время беременности.

Лабораторная диагностика гипергомоцистеинемии предполагает четкий контроль преаналитической фазы анализа. Во-первых, пациент должен сдать кровь обязательно натощак, во-вторых, время транспортировки должно быть сведено до минимума. Последнее объясняется тем, что даже после отбора крови в эритроцитах продолжается образование гомоцистеина. Если при первом анализе уровень гомоцистеина повышен, результат должен быть подтвержден повторным исследованием. Генотипирование не может заменить биохимического исследования.

Гипергомоцистеинемия может рассматриваться как дополнительный фактор риска развития тромбозов. В то же время, изолированное повышение концентрации гомоцистеина в крови не должно стать обязательным поводом для назначения профилактической терапии. Содержание гомоцистеина в крови может снижаться при приеме комплекса витаминов, содержащих фолиевую кислоту, витамины В6 и В12. До последнего времени витаминотерапия была средством выбора для коррекции гипергомоцистеинемии. В этой связи вызывают определенный интерес совсем недавно опубликованные данные. Оказалось, что после впервые произошедшего тромботического эпизода, пациенты, получавшие витамины, имели впоследствии не меньше рецидивов, чем пациенты без витаминной терапии [8]. Логично предположить, что данный факт вызовет ряд дальнейших исследований до полного выяснения вопроса о профилактике и медикаментозной коррекции гипергомоцистеинемии.

Антифосфолипидный синдром (АФС).

АФС – одно из самых часто встречающихся аутоиммунных заболеваний с широкой палитрой клинического проявления от минимальных симптомов до угрожающих жизни состоя-

ний. Это прежде всего венозные и артериальные тромбозы, привычное невынашивание беременности, неврологические осложнения. АФС может быть как изолированным (первичным), так и развиваться как сопутствующий другим аутоиммунным заболеваниям синдром (вторичный АФС), в особенности при системной красной волчанке (СКВ). Диагностика АФС основана на так называемых Sappogo-критериях [41], учитывающих результаты клинических и лабораторных исследований.

Клинические критерии включают в себя:

- один или несколько документированных эпизодов артериальных или венозных тромбозов;
- один или несколько самопроизвольных абортов неясной этиологии после 10-й недели беременности при морфологически нормальном фетальном развитии;
- один или несколько преждевременных родов до 34-й недели беременности, ассоциированных с тяжелой преэклампсией или плацентарной недостаточностью;
- три и более случаев внутриутробной смерти морфологически нормального плода до 10-й недели беременности.

Лабораторные критерии:

- минимум дважды выявленные циркулирующие аутоантитела к кардиолипину (ААК) класса IgG или IgM с временным интервалом в 6 недель, определенные стандартизированным ИФА (иммуноферментный анализ) с β -2-гликопротеином I;
- минимум дважды выявленный в плазме крови волчаночный антикоагулянт с временным интервалом в 6 недель в соответствии с требованиями ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

Диагноз АФС считается установленным, если минимум один из клинических и один из лабораторных критериев подтверждены. В соответствии с последними публикациями необходимый дополнительный критерий: подтвержденное лабораторными анализами время циркулирования аутоантител в крови должно превышать 12 недель [30].

В заключение еще раз хотелось бы отметить важную роль лабораторных методов исследования в общем диагностическом процессе наследственных и приобретенных тромбофилий. Это важно еще и постольку, поскольку распространенность тромбоэмболий, к сожалению, не имеет тенденции к снижению. Только на основе тщательного анализа всех полученных в результате обследования пациента результатов можно с достаточной уверенностью как диагностировать, так и исключить тромбофилию*.

* Список литературы находится в редакции